

## 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 有 吉 要 輔

主論文 1 編

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1 has tumor suppressive activity and prognostic value in esophageal squamous cell carcinoma.

Oncotarget (掲載予定) DOI:10.18632/oncotarget.13645

### 審 査 結 果 の 要 旨

癌細胞において細胞内 pH は正常細胞よりアルカリ性に保たれており、細胞内外の pH 調節は癌細胞の浸潤などにおいて重要な役割を果たしていることが報告されている。Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 1 (NHE1) はユビキタスに発現しているイオンチャネルであり、細胞内 pH の調節の中心的役割を担っている。乳癌・肝細胞癌や頭頸部癌など様々な癌腫で、浸潤能や抗癌剤感受性などに NHE1 発現が関与しているという報告がある。

申請者は、食道扁平上皮癌細胞株 2 細胞株 (TE2/TE5) において siRNA を用いて NHE1 を knockdown し、proliferation assay・apoptosis assay・invasion/migration assay を行った。その結果、NHE1 の発現抑制により細胞増殖の増加・アポトーシスの減少・浸潤能および遊走能の上昇が引き起こされることを示した。また NHE1 knockdown によって PI3K/Akt/GSK3-β/β-catenin signaling が活性化し、Snail・β-catenin などの Epithelial-Mesenchymal transition (EMT) 関連因子が変動することを Western blot 法および real time qRT-PCR 法を用い明らかにした。これらの結果から、食道扁平上皮癌において NHE1 が PI3K/Akt/GSK3-β/β-catenin signaling を介して細胞増殖・アポトーシス・遊走能/浸潤能や EMT を制御していると考えられた。mRNA 発現マイクロアレイ解析により食道扁平上皮癌で EMT や分化能を調整している Notch signaling が NHE1 knockdown により抑制されることを見出し、この結果を両細胞株で real time qRT-PCR 法により確認した。NHE1 による細胞増殖や遊走能/浸潤能・EMT の制御の機序の一部として Notch signaling が関与していると考えられた。さらに根治的手術を行った術前未治療食道扁平上皮癌症例 61 例の切除標本における NHE1 発現を免疫染色で評価し、その発現と臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。腫瘍部において NHE1 発現と Snail・β-catenin 発現は逆相関しており、臨床病理学的因子との相関の検討では NHE1 高発現群では有意に分化型扁平上皮癌が多かった。生存解析では、NHE1 低発現群は有意に 5 年生存率が低く、多変量解析においても NHE1 発現低下は予後不良因子となることが示された。NHE1 発現低下により EMT の促進・細胞増殖や浸潤能などの上昇が引き起こされ、切除標本における NHE1 発現が予後と関連したと考えられた。

以上が本論文の要旨であるが、食道扁平上皮癌における NHE1 の作用機序および切除標本における NHE1 発現の予後因子としての意義を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 1 月 19 日

審査委員 教授 伊 藤 義 人 ㊞

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊞